

Карбамазепин в лечении состояний, отличных от эпилепсии

Карбамазепин – препарат, история которого начинается с 1953 года. Карбамазепин применяется в неврологии и психиатрии для лечения эпилепсии, невропатических болевых синдромов (включая невралгию тройничного нерва (НТН), варианты комплексного регионарного болевого синдрома, диабетическую невропатию и др.), биполярного аффективного расстройства (БР), синдрома беспокойных ног (СБН). Также сообщалось о применении карбамазепина при шизофрении, нейромиотонии, посттравматическом стрессовом расстройстве и синдроме дефицита внимания с гиперактивностью.

Одобрённые FDA показания к применению карбамазепина включают три группы состояний: некоторые формы эпилепсии, НТН, эпизоды мании и смешанные эпизоды при БР.

Ключевые моменты, связанные с историей карбамазепина, приведены в таблице. К сожалению, большинство исследований, посвященных изучению вопросов эффективности и безопасности противоэпилептических препаратов, таких как карбамазепин, для лечения состояний, отличных от эпилепсии, представлены небольшими испытаниями, в которых принимало участие небольшое количество пациентов. В связи с этим их доказательная сила в некоторой мере ограничена. В данной статье коротко рассматриваются данные о применении карбамазепина для лечения болезней, отличных от эпилепсии.

Год	Событие
1953	Открытие карбамазепина A.G.W. Schindler (Базель, Швейцария) [1]
1960	Карбамазепин синтезирован в виде лекарственной формы
1962	S. Bloom впервые описал противолевой эффект карбамазепина при НТН. Препарат был одобрен как средство для лечения этого состояния
1965	В Великобритании карбамазепин впервые применяют как противоэпилептическое средство
1971	Карбамазепин впервые применен для лечения мании при БР
1974	Одобрён в США для лечения эпилепсии

По своей химической структуре карбамазепин подобен трициклическим антидепрессантам. Он имеет длительный период полувыведения, который уменьшается при продолжительном применении. Метаболизируется препарат печеночной системой ферментов P450, что объясняет его многочисленные лекарственные взаимодействия.

Карбамазепин как средство лечения мании

Еще в начале 1990-х годов в исследовании Okuma et al. сравнивалась эффективность карбамазепина и лития в лечении мании [2]. 105 пациентов в течение 4 недель принимали эквивалентные дозы этих препаратов, начиная с 400 мг с последующим повышением до 1200 мг. В целом степень улучшения симптомов мании составила 62% у лиц, принимавших карбамазепин, и 59% в группе лития. При этом не были выявлены существенные отличия между группами. Следует отметить, что примерно 80% пациентов обеих групп принимали антипсихотики. Несмотря на ограниченные возможности интерпретации полученных данных, авторы сделали вывод, что карбамазепин является эффективным препаратом в лечении мании, сравнимым с литием. Любопытно, что карбамазепин был значительно более эффективен у пациентов, у которых не отмечали быструю смену фаз.

Denicoff et al. сравнивали эффективность лития, карбамазепина и их комбинации в профилактике мании у пациентов с биполярным расстройством [3]. В исследовании принимали участие 52 пациента, которые двойным слепым методом были распределены на две группы для получения карбамазепина или лития в течение года, затем перекрестно тех же препаратов и, наконец, еще через год – их комбинации. Не все пациенты завершили исследование из-за недостаточной эффективности препаратов или побочных эффектов. Пациенты, у которых отмечали заметное или умеренное улучшение состояния по шкале Clinical Global Impressions, составили 33,3% для лития,

31,4% для карбамазепина и 55,2% для сочетанной терапии. Таким образом, сочетанная терапия была значительно эффективнее монотерапии каким-либо из препаратов; в то же время авторы подчеркивали необходимость поиска новых методов лечения.

В 2009 году Ceron-Litvoc et al. провели систематический обзор исследований, в которых сравнивалась терапия литием и карбамазепином у больных БР, и пришли к выводу, что карбамазепин по сравнению с литием по крайней мере не менее эффективен и безопасен как в лечении острых эпизодов, так и в качестве средства поддерживающей терапии [4].

Карбамазепин в лечении болевых синдромов

Нейропатическая боль – достаточно распространенное состояние, которым, по некоторым оценкам, страдает до 1% населения [6]. В частности, этот вариант болевого синдрома характерен для:

- НТН;
- постгерпетической невралгии;
- периферических и компрессионных невропатий;
- арахноидитов;
- комплексных регионарных болевых синдромов;
- повреждений спинного мозга;
- авульсии корешков плечевого сплетения;
- болевых синдромов после инсульта (постинсультная боль).

Примерно каждый третий пациент с диабетом страдает дистальной симметричной полинейропатией, которая в ряде случаев проявляется мучительной нейропатической болью (последняя согласно существующим оценкам наблюдается у 8-26% пациентов с диабетом) [7]. Нейропатическая боль оказывает значительное негативное влияние на качество жизни, прежде всего приводит к нарушению сна и ощущения удовлетворенности жизнью. Карбамазепин наряду с другими препаратами может применяться для лечения этого состояния. В настоящее время продолжается исследование IV фазы NCT01089855, в котором изучают эффективность карбамазепина с контролируемым высвобождением действующего вещества в лечении нейропатической боли у пациентов с диабетом [8]. В исследование планировалось включить 150 человек в возрасте 18-65 лет, которые страдают сахарным диабетом и нейропатической болью (не менее 4 баллов по опроснику DN4) и имеют уровень HbA_{1c} <11%.

В этом году Wiffen et al. обновили Кокрановский обзор по применению карбамазепина в лечении острой и хронической боли. Были проанализированы все доступные до июля 2010 года публикации о результатах рандомизированных клинических исследований, в которых изучалась эффективность и безопасность карбамазепина в лечении острой и хронической боли (в том числе при карциномах) [9]. Подробно проанализировав доступные данные, авторы заключили, что карбамазепин эффективен при хронической нейропатической боли, однако с некоторыми оговорками. Так, ни одно из исследований с хорошей отчетностью, использованием конечных точек, соответствовавших хотя бы умеренному клиническому улучшению, не длилось более 4 недель.

В обзоре Finnerup et al. речь идет о современных подходах и достижениях в лечении нейропатической боли [10]. Отмечается, что хотя карбамазепин – препарат выбора в лечении НТН, в остальных случаях нейропатической боли он не является средством первой

линии, но может быть эффективен у некоторых пациентов со специфическими признаками или симптомами.

НТН представляет собой один из видов пароксизмальной лицевой боли, при которой чаще всего страдают вторая и третья ветви пятой пары черепных нервов. Внезапность возникновения боли и подобный эпилепсии характер появления приступов натолкнули ученых на мысль о возможности лечения этого состояния противоэпилептическими препаратами [13]. Карбамазепин является препаратом выбора в лечении НТН [11, 12]. Его действие, видимо, реализуется посредством центральных и периферических механизмов и обусловлено ингибированием натриевых каналов и снижением частоты повторных потенциалов действия в нейронах. При первичном назначении препарат эффективно купирует боль у 70-80% пациентов; затем, при длительном приеме, противолевой эффект сохраняется примерно у половины пациентов. Стартовая доза препарата составляет 100-200 мг/сут и затем повышается до достижения клинического эффекта. При неэффективности лечения карбамазепин сочетают с другими противоэпилептическими препаратами или прибегают к нейрохирургическим методам лечения.

Карбамазепин в лечении синдрома беспокойных ног

В пятидневном исследовании, проведенном Telstad et al., приняли участие 174 пациента с клинически диагностированным СБН (неприятные ощущения в ногах, которые больше беспокоят ночью) [14]. В качестве конечных точек на 3-й и 5-й неделях терапии рассматривались балл по визуально-аналоговой шкале и количество приступов в неделю. Карбамазепин в средней дозе 236 мг значительно эффективнее, чем плацебо, снижал частоту приступов, причем эффективность была высокой, независимо от исходной тяжести состояния. На 3-й неделе приступы не регистрировались у 28 из 84 пациентов группы карбамазепина, на 5-й неделе – у 41 пациента (в группе плацебо, состоявшей из 90 больных, прекратились приступы у 22 и 24 пациентов соответственно). Пациентов с максимальным количеством приступов – 7 в неделю – среди получавших карбамазепин было 13 на 3-й неделе лечения и 10 – на 2-й неделе (в группе плацебо – 23 и 19 соответственно).

Карбамазепин в лечении синдрома алкогольной абстиненции

Карбамазепин применяется для лечения синдрома отмены алкоголя (СОА) [15] наряду с препаратами бензодиазепинового ряда, но обладает рядом преимуществ по сравнению с ними. Известно, что бензодиазепины могут обуславливать нежелательные лекарственные реакции, например, угнетать дыхание и вызывать привыкание – эффекты, которых лишен карбамазепин. Еще в исследованиях 70-80-х годов было показано, что карбамазепин обладает большей эффективностью по сравнению с небензодиазепиновыми седативными препаратами и гипнотиками в лечении СОА (Ritola et al., 1981; Flygenring et al., 1984). Затем в двух двойных слепых исследованиях карбамазепин продемонстрировал эффективность, сравнимую с оксазепамом [16, 17]. И, наконец, в небольших исследованиях было показано, что карбамазепин уменьшает количество потребляемого алкоголя у лиц с алкогольной и кокаиновой зависимостью в постабстинентном периоде [18, 19].

Malcolm et al. провели двойное слепое рандомизированное исследование с участием

136 пациентов, соответствовавших критериям DSM-4 для алкогольной зависимости и СОА [20]. Авторы сравнили два режима терапии СОА, основанных на лоразепаме и карбамазепине. Первая группа пациентов получала лоразепам в дозе 6-8 мг в течение 5 дней со снижением дозы до 2 мг; во второй группе пациенты получали карбамазепин в дозе 600-800 мг со снижением до 200 мг. Симптомы синдрома отмены оценивали при помощи шкалы CIWA-Ar [21]. Пациенты также записывали, когда и сколько они выпивали до, во время и через 7 дней после завершения лечения. Кроме того, после периода лечения 89 пациентов оценивали на предмет количества ежедневно потребляемого алкоголя.

Оба препарата продемонстрировали сопоставимую эффективность в лечении СОА. Однако со временем симптомы отмены чаще развивались у лиц, принимавших лоразепам. Кроме того, после завершения курса лечения пациенты, принимавшие карбамазепин, потребляли меньше алкоголя, чем те, которые принимали лоразепам: в среднем 1 и 3 порции алкоголя в день соответственно. Карбамазепин оказался особенно эффективным у пациентов, которые в прошлом многократно и безуспешно проходили детоксикацию: эти лица употребляли в среднем 1 порцию спиртного по сравнению с 5 порциями в группе лоразепам.

Частота побочных эффектов среди пациентов обеих групп была одинаковой, но пациенты группы лоразепам чаще отмечали головокружение и дискоординацию (22,7% по сравнению с 6,9% в группе карбамазепина).

Исследователи заключили, что карбамазепин является эффективной альтернативой бензодиазепинам для амбулаторного лечения пациентов с СОА.

Таким образом, карбамазепин может быть эффективен при целом ряде неврологических заболеваний. Однако в каждом конкретном случае следует взвешивать потенциальную пользу и риски и помнить о возможности развития побочных эффектов и лекарственных взаимодействий.

Литература

1. Schindler W., Hafziger F. (1954). Uber Derivate des Iminodibenzyls. Helvetica Chimica Acta 37 (2): 472-83.
2. Okuma T. et al. Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and lithium carbonate by double-blind controlled study. Pharmacopsychiatry. 1990 May; 23(3): 143-50.
3. Denicoff K.D. et al. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 1997; 58: 470-478.
4. Ceron-Litvoc D. et al. Comparison of carbamazepine and lithium in treatment of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. Hum Psychopharmacol (January 2009) 24 (1): 19-28.
5. Yatham L.N. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. Bipolar Disord. 2009 May; 11(3): 225-55.
6. Bashford G.M. The use of anticonvulsants for neuropathic pain. Aust Prescr 1999; 22: 140-1.
7. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects. Diabetes Metab Res Rev. 2008 May-Jun; 24(Suppl 1): S52-7.
8. Efficacy and Tolerability of Carbamazepine CR in Diabetic Neuropathy Pain. NCT01089855 (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01089855>).
9. Wiffen P.J. et al. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jan 19; 1: CD005451.
10. Finnerup N.B., Sindrup S.H., Jensen T.S. Recent advances in pharmacological treatment of neuropathic pain. F1000 Med Rep. 2010 Jul 14; 2: 52.
11. Cheshire W.P. Trigeminal neuralgia: a guide to drug choice. CNS Drugs 1997; 7: 98-110.
12. Sindrup S.H., Jensen T.S. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. Clin J Pain 2002; 18: 22-7.
13. Spina E., Perugi G. Antiepileptic drugs: indications other than epilepsy. Epileptic Disord 2004; 6: 57-75.
14. Testald W. et al. Treatment of restless legs syndrome with carbamazepine: a double-blind study. BMJ 1984; 288: 444-446.
15. Malcolm R., Myrick H., Brady K.T., Ballenger J.C. Update on anticonvulsants for the treatment of alcohol withdrawal. Am J Addict. 2001; 10(Suppl): 16-23.
16. Malcolm R., Ballenger J.C., Sturgis E.T., Anton R. Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxazepam treatment of alcohol withdrawal. Am J Psychiatry. 1989; 146: 617-21.
17. Stuppaeck C., Pycha R., Miller C., Whitworth A., Oberbauer H., Fleischhacker W. Carbamazepine versus oxazepam in the treatment of alcohol withdrawal: a double-blind study. Alcohol Alcohol. 1992; 27: 153-8.
18. Kranzler H.R., Bauer L.O., Hersh D., Klingerhoffer V. Carbamazepine treatment of cocaine dependence: a placebo-controlled trial. Drug Alcohol Depend. 1995; 38: 203-11.
19. Mueller T.I., Stout R.L., Rudden S., et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of carbamazepine for the treatment of alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res. 1997; 21: 86-92.
20. Malcolm R., Myrick H., Roberts J., Wang W., Anton R.F., Ballenger J.C. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial. J Gen Intern Med. 2002 May; 17(5): 349-55.
21. Sullivan J.T., Sykora K., Schneiderman J., Naranjo C.A., Sellers E.M. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). Br J Addict. 1989 Nov; 84(11): 1353-7.

Підготував **Константин Крещак**

